

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 31/425</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 95/19170</b> <b>(43) Date de publication internationale: 20 juillet 1995 (20.07.95)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR95/00023 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 9 janvier 1995 (09.01.95) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 94/00249 12 janvier 1994 (12.01.94) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> DELUMEAU, Jean-Christophe [FR/FR]; 1, square Gabriel-Fauré, F-92160 antony (FR). MARTINET, Michel [FR/FR]; 53, avenue Ledru-Rollin, F-75012 Paris (FR). REIBAUD, Michel [FR/FR]; 1, place de la Lévière, Bât. E, F-94000 Créteil (FR). STUTZMANN, Jean-Marie [FR/FR]; 9, rue de l'Arche, F-94440 Villecresnes (FR). <b>(74) Mandataire:</b> MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
<b>(54) Title: APPLICATION OF RILUZOLE IN THE TREATMENT OF MITOCHONDRIAL DISEASES</b> <b>(54) Titre: APPLICATION DU RILUZOLE DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES MITOCHONDRIALES</b> <b>(57) Abstract</b> <p>Application of riluzole or pharmaceutically acceptable salts of said compound for the treatment of mitochondrial diseases such as, for example, the syndrom of KEARNS-SAYRE, the syndrom MERFF, the syndrom MELAS and the disease of LEBER.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>Application du riluzole ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé pour le traitement des maladies mitochondriales, comme, par exemple, le syndrome de KEARNS-SAYRE, le syndrome MERFF, le syndrome MELAS et la maladie de LEBER.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brsil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

APPLICATION DU RILUZOLE DANS LE TRAITEMENT  
DES MALADIES MITOCHONDRIALES

La présente invention concerne une nouvelle application thérapeutique du riluzole ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé.

5           Le riluzole ou amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole est utile comme médicament anticonvulsivant, anxiolytique et hypnotique (brevet EP 50551), dans le traitement de la schizophrénie (EP 305276), dans le traitement des troubles du sommeil et de la dépression (EP 305277), dans le traitement des désordres cérébrovasculaires et comme anesthésique  
10 (EP 282971).

Il a maintenant été trouvé de manière surprenante que ce composé peut aussi être utilisé dans le traitement des maladies mitochondriales.

Les maladies mitochondriales sont des maladies dégénératives liées à différents mécanismes comme par exemple des anomalies de l'ADN  
15 mitochondrial (délétions, mutations ponctuelles, déplétions, duplications), des anomalies de l'ADN cellulaire codant pour des enzymes mitochondriales ou des éléments complexes macromoléculaires mitochondriaux, des causes acquises toxiques (MPTP, CO par exemple) ou médicamenteuses (chloramphénicol, AZT, acide acétylsalicylique par exemple). Parmi les  
20 maladies mitochondriales, on peut citer le syndrome de KEARNS-SAYRE, le syndrome MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers), le syndrome MELAS (Mitochondrial Encephalopathy, Myopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) et la maladie de LEBER (I. NONAKA, Current Opinion in Neurology and Neurosurgery, 5, 622 (1992)).

25           L'action du riluzole dans le traitement des maladies mitochondriales est démontrée par son effet protecteur dans le test au cyanure. Il est en effet connu que le cyanure de potassium exerce un effet toxique par inhibition de la cytochrome oxidase aa3, l'enzyme terminale de la chaîne de transport d'électrons au niveau mitochondrial. Ainsi, chez la souris, le cyanure de  
30 potassium (3 mg/kg IV) induit des contractions abdominales et des attaques toniques suivies de la mort dans les 20 secondes.

Des souris mâles adultes de 22-25 g (CD1 COBS, Charles River) stabulées à température et éclairage contrôlés reçoivent nourriture et eau de boisson ad libitum. A des groupes de 6 animaux on donne le véhicule ou le produit à étudier soit par voie intrapéritonéale 30 minutes avant l'administration intraveineuse bolus d'une dose létale (3 mg/kg) de cyanure de potassium, soit par voie orale 1 heure avant l'administration du cyanure de potassium. Dans le groupe contrôle, toutes les souris meurent en 20 secondes alors que la DE50 du riluzole par voie IP est de 4,5 mg/kg et la DE50 du riluzole par voie per os est de 7,8 mg/kg.

10 L'action du riluzole dans le traitement des maladies mitochondriales est également démontrée par son effet sur le métabolisme mitochondrial du foie de rat.

15 L'activité métabolique de la mitochondrie est suivie par la consommation d'oxygène par polarographie à l'aide d'une électrode de Clark (commercialisée par BIOBLOCK). Le dispositif expérimental est constitué d'une chambre en verre, thermostatée à 27°C par un système d'eau chaude. Un barreau magnétique placé dans la chambre permet l'agitation en continu du milieu réactionnel et facilite l'établissement d'un équilibre entre l'oxygène dissous et le gaz diffusant au travers de la membrane de l'électrode. Les mitochondries, le substrat (succinate) et l'ADP (adénosine diphosphate) sont introduits dans la chambre réactionnelle par une petite ouverture située dans la partie supérieure de l'appareil. Une électrode de Clark est plongée dans le milieu réactionnel par un orifice hermétiquement fermé par un bouchon à vis. La consommation d'oxygène est tracée par un enregistreur connecté au moniteur type YSI model 5300 BIOLOGICAL OXYGEN MONITOR (commercialisé par BIOBLOCK).

30 Les mitochondries de foie de rat mâle SD sont isolées à +4°C par centrifugation différentielle selon la méthode décrite par APPELMANS et coll., Biochem. J., 59, 438-445 (1955). Le culot de mitochondries est repris par 1 à 3 ml de tampon saccharose 0,25 M et homogénéisé à la pipette.

La consommation d'oxygène par les mitochondries (1,2 mg de protéines par ml) est mesurée dans 5 ml de tampon de Chance composé de 12 mM de NaF, 26 mM de NaCl, 58 mM de KCl, 3 mM de substrat succinate

pour se trouver dans l'état métabolique 4 de Chance-Williams (ou état 4 d'oxydo-réduction des mitochondries, CHANCE B., Energy liked functions of mitochondria, New York, Acad. Press 1963)). La température de 27°C correspond à une concentration en oxygène d'environ 250  $\mu$ M. L'état métabolique 3 de Chance-Williams est déclenché par addition de 0,25 mM d'adénosine diphosphate dans des préparations témoins contenant 250 nM de riluzole.

La consommation moyenne d'oxygène par les mitochondries hépatiques témoins est de 1,63  $\mu$ moles/min/mg de protéines (3 essais). En présence de 250 nM de riluzole ajouté in vitro dans les mitochondries, la consommation d'oxygène est en moyenne égale à 2,12  $\mu$ moles/min/mg de protéines (3 essais). Ces résultats démontrent que le riluzole stimule la respiration mitochondriales d'environ 30 % par rapport aux contrôles.

Comme sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être notamment cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrate, sulfate, nitrate, phosphate ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, oxalate, benzoate, fumarate, maléate, méthanesulfonate, iséthionate, théophylline-acétate, salicylate, phénolphtalinate, méthylène-bis- $\beta$ -oxynaphtoate ou des dérivés de substitution de ces dérivés.

Les médicaments sont constitués par au moins le riluzole sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 50 et 400 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 25 à 200 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des médicaments selon l'invention :

5 Exemple A

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole.....	50 mg
	- Mannitol.....	64 mg
10	- Cellulose microcristalline.....	50 mg
	- Polyvidone excipient.....	12 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	16 mg
	- Talc.....	4 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
15	- Silice colloïdale anhydre.....	2 mg
	- Mélange de méthylhydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol 6000, dioxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg	

Exemple B

20 On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole.....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
25	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

Exemple C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole.....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
5	- Alcool benzylique.....	0,06 cm <sup>3</sup>
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 cm <sup>3</sup>
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 cm <sup>3</sup>
10	- Eau.....q.s.p.	4 cm <sup>3</sup>

L'invention concerne également le procédé de préparation de médicaments utiles dans le traitement des maladies mitochondriales consistant à mélanger le riluzole ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.



REVENDICATIONS

- 1 - Application du riluzole ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé à la préparation de médicaments destinés au traitement des maladies mitochondriales.
- 5 2 - Application selon la revendication 1 pour le traitement du syndrome de KEARNS-SAYRE, le syndrome MERRF, le syndrome MELAS et la maladie de LEBER.
- 3 - Application selon l'une des revendications 1 et 2 pour obtenir un médicament comprenant 25 à 200 mg de riluzole.
- 10 4 - Procédé de préparation d'un médicament utile pour le traitement des maladies mitochondriales caractérisé en ce que l'on mélange le riluzole ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten Application No  
PCT/TR 95/00023

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 374 041 (RHONE-POULENC SANTE) 20 June 1990	4
Y	see the whole document ---	1-3
X	EP,A,0 282 971 (WARNER-LAMBERT COMP.) 21 September 1988	4
Y	cited in the application see the whole document ---	1-3
X	EUR. NEUROPSYCHOPHARMACOL. (NETHERLANDS), 1993, VOL. 3, NO. 3, PAGE(S) 184-185, Meldrum B.S. 'Anti-excitatory amino acid approach in the treatment of neurodegenerative disorders'	4
Y	see the whole document ---	1-3
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 April 1995

Date of mailing of the international search report

09.05.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Stierman, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No  
PCT/FR 95/00023

## C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EUR. J. PHARMACOL., vol.250, no.3, 1993 pages 473 - 476 D. MARTIN ET AL. 'The neuroprotective agent riluzole inhibits release of glutamate and aspartate from slices of hippocampal area CA1'	4
Y	see the whole document ---	1-3
X	EP,A,0 558 861 (RHONE-POULENC RORER SA) 8 September 1993	4
Y	see the whole document ---	1-3
P,Y	WO,A,94 06428 (THE CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION) 31 March 1994 see the whole document ---	1-3
P,Y	WO,A,94 05275 (THE CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION) 17 March 1994 see the whole document ---	1-3
A	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY & NEUROSURGERY, vol.5, no.5, 1992 pages 622 - 632 I. NONAKA 'Mitochondrial diseases' cited in the application see the whole document ---	1-3
A	NEUROLOGY, vol.43, no.12, 1993 pages 2484 - 2490 P.M. MATTHEWS 'Proton MR spectroscopic characterization of differences in regional brain metabolic abnormalities in mitochondrial encephalomyopathies' see the whole document -----	1-3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR95/00023

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1, 3, 4  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  

The expression "mitochondrial diseases" does not make it at all clear which diseases are concerned. The search was restricted to the compounds mentioned specifically in the claims and to the general inventive concept.
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No  
PCT/JP95/00023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0374041	20-06-90	FR-A- 2640624	22-06-90
		FR-A- 2649705	18-01-91
		CA-A- 2005592	15-06-90
		DK-B- 169383	17-10-94
		ES-T- 2043070	16-12-93
		FI-B- 93108	15-11-94
		JP-A- 2223571	05-09-90
		US-A- 5236940	17-08-93
EP-A-0282971	21-09-88	US-A- 4826860	02-05-89
		AT-T- 116134	15-01-95
		DE-D- 3852555	09-02-95
		ES-T- 2065895	01-03-95
		JP-A- 63313729	21-12-88
		US-A- 4918090	17-04-90
EP-A-0558861	08-09-93	FR-A- 2688138	10-09-93
		CA-A- 2117466	16-09-93
		CZ-A- 9402120	15-12-94
		EP-A- 0627919	14-12-94
		WO-A- 9317683	16-09-93
		NO-A- 943256	02-09-94
WO-A-9406428	31-03-94	US-A- 5234956	10-08-93
		AU-B- 5348194	12-04-94
WO-A-9405275	17-03-94	US-A- 5334618	02-08-94
		AU-B- 4847693	29-03-94

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. nationale No  
PCT/TR 95/00023

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 A61K31/425

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP,A,0 374 041 (RHONE-POULENC SANTE) 20 Juin 1990	4
Y	voir le document en entier ---	1-3
X	EP,A,0 282 971 (WARNER-LAMBERT COMP.) 21 Septembre 1988	4
Y	cité dans la demande voir le document en entier ---	1-3
X	EUR. NEUROPSYCHOPHARMACOL. (NETHERLANDS), 1993, VOL. 3, NO. 3, PAGE(S) 184-185, Meldrum B.S. 'Anti-excitatory amino acid approach in the treatment of neurodegenerative disorders'	4
Y	voir le document en entier ---	1-3
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 Avril 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09.05.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Stierman, B

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No  
PCT/1995/00023

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EUR. J. PHARMACOL., vol.250, no.3, 1993 pages 473 - 476 D. MARTIN ET AL. 'The neuroprotective agent riluzole inhibits release of glutamate and aspartate from slices of hippocampal area CA1'	4
Y	voir le document en entier ---	1-3
X	EP,A,0 558 861 (RHONE-POULENC RORER SA) 8 Septembre 1993	4
Y	voir le document en entier ---	1-3
P,Y	WO,A,94 06428 (THE CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION) 31 Mars 1994 voir le document en entier ---	1-3
P,Y	WO,A,94 05275 (THE CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION) 17 Mars 1994 voir le document en entier ---	1-3
A	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY & NEUROSURGERY, vol.5, no.5, 1992 pages 622 - 632 I. NONAKA 'Mitochondrial diseases' cité dans la demande voir le document en entier ---	1-3
A	NEUROLOGY, vol.43, no.12, 1993 pages 2484 - 2490 P.M. MATTHEWS 'Proton MR spectroscopic characterization of differences in regional brain metabolic abnormalities in mitochondrial encephalomyopathies' voir le document en entier -----	1-3

**Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°  
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n° 1,3,4  
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
L'expression "maladies mitochondriales" ne fait pas tout à fait clair quelles maladies sont entendues. La recherche a été limitée aux composés mentionnés spécifiquement dans les revendications et à l'idée inventive générale.
3. ☐ Les revendications n°  
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No

PCT/95/00023

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0374041	20-06-90	FR-A- 2640624	22-06-90
		FR-A- 2649705	18-01-91
		CA-A- 2005592	15-06-90
		DK-B- 169383	17-10-94
		ES-T- 2043070	16-12-93
		FI-B- 93108	15-11-94
		JP-A- 2223571	05-09-90
		US-A- 5236940	17-08-93
-----			
EP-A-0282971	21-09-88	US-A- 4826860	02-05-89
		AT-T- 116134	15-01-95
		DE-D- 3852555	09-02-95
		ES-T- 2065895	01-03-95
		JP-A- 63313729	21-12-88
		US-A- 4918090	17-04-90
-----			
EP-A-0558861	08-09-93	FR-A- 2688138	10-09-93
		CA-A- 2117466	16-09-93
		CZ-A- 9402120	15-12-94
		EP-A- 0627919	14-12-94
		WO-A- 9317683	16-09-93
		NO-A- 943256	02-09-94
-----			
WO-A-9406428	31-03-94	US-A- 5234956	10-08-93
		AU-B- 5348194	12-04-94
-----			
WO-A-9405275	17-03-94	US-A- 5334618	02-08-94
		AU-B- 4847693	29-03-94
-----			